

L.-P. Erasmus, S. Sarno, R. Hölzl

Auswirkungen der Elastizität der Darmwand
auf die Wahrnehmung
schmerzhafter und nichtschmerzhafter Dehnungsreize
bei Gesunden und Patienten mit Irritabilem Kolon

Forschungsgruppe Psychophysiologie

Nr. 25

F O R S C H U N G S B E R I C H T E

AUS DEM

OTTO - SELZ - INSTITUT

FÜR

PSYCHOLOGIE UND ERZIEHUNGSWISSENSCHAFT

DER

UNIVERSITÄT MANNHEIM (WH)

L.-P. Erasmus, S. Sarno, R. Hölzl

Auswirkungen der Elastizität der Darmwand
auf die Wahrnehmung
schmerzhafter und nichtschmerzhafter Dehnungsreize
bei Gesunden und Patienten mit Irritabilem Kolon

Forschungsgruppe Psychophysiologie

Nr. 25

Englische Fassung in Vorbereitung zur Publikation in
Journal of Gastrointestinal Motility

Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt (Ho 904/4-1)

1. Einführung

Funktionelle Bauchbeschwerden gehören zu den häufigsten Erscheinungen im Bereich der Gastroenterologie. Eine wichtige Störung in diesem Bereich ist das Irritable Kolon. Grob gesagt, versteht man darunter Unregelmäßigkeit im Stuhlgang in Verbindung mit Schmerzen, bei fehlenden organischen Ursachen. Diese Störung ist in vielen Ländern extrem häufig (z.B. Deutschland: Frank et al, 1983, Großbritannien: Harvey et al., 1983, Frankreich: Bommelaer et al, 1986, Spanien: Moreno-Osset et al., 1991, USA: Sandler, 1990, Japan: Kay et al., 1984, China: Wen et al., 1988, u.v.a.), wobei die Autoren in der Regel angeben, daß bei 25 bis 50% der Patienten, die gastroenterologische Praxen aufsuchten, diese Diagnose gestellt wurde. In der Regel erfolgte dieser Befund nach intensivster Suche organischer Ursachen, die mit erheblichen Kosten und Belästigungen für die Patienten verbunden waren.

Ganz im Gegensatz zur offensichtlichen Bedeutung dieser Störung steht der bis heute armselige Stand von Diagnose und Therapie bei diesem Befund. Zahlreiche Ansätze erbrachten bis heute relativ bescheidene Ergebnisse. Es besteht noch nicht einmal Einigkeit darüber, ob es sich beim Irritablen Kolon um eine Störung des gesamten Gastrointestinaltrakts (Whorwell et al, 1986, Cann et al, 1983, Kumar et al., 1985) oder lediglich des unteren Teils (Whitehead et al., 1980, Connel et al., 1962, Snape et al., 1977) handelt. Eine positive Diagnostik, die den bisherigen aufwendigen Suchweg verkürzen würde, scheint noch in weiter Ferne zu liegen (z.B. Frigerio et al., 1992).

Die Vielfalt der Erscheinungen in stufenloser Kombination erweckt den Eindruck, daß es sich beim Irritablen Kolon um ein geschlossenes, wenn auch diffuses Krankheitsbild handelt. Die meisten Untersuchungen gehen daher auch von einem solchen Modell aus und versuchen, Listen von Kriterien aufzustellen, die vorhersagen sollen, bei welchen Patienten die Suche nach organischen Ursachen sinnvoll ist. --

Die "klassische" Liste von Manning (1978) enthielt die folgenden Kriterien:

- Nachlassen der Schmerzen nach Stuhlgang
- Häufigerer Stuhlgang in den Schmerzepochen
- Weichere bzw. flüssigere Stuhlkonsistenz in den Schmerzepochen
- Blähbauchempfindungen
- Schleim im Stuhl
- Gefühl einer unvollständiger Entleerung

Der diagnostische Wert dieser Kriterien ist umstritten. Talley et al. zeigten an einer Gruppe von 395 Patienten (ebenda, 1990), daß die Entscheidungen aufgrund der oben genannten Kriterien allein in 70-80% der Fälle mit dem Ergebnis einer unabhängigen klinischen Untersuchungsbatterie übereinstimmte, die auch aufwendige diagnostische Maßnahmen, wie Endoskopie und Röntgenkontrastuntersuchungen enthielt. Andere Untersuchungen kamen zu weniger positiven Ergebnissen. Jones et al. (1992) konnten für keines der Kriterien Unterschiede im Auftreten bei Reizdarmpatienten und Gesunden finden. Smith et al. (1991) fand eine signifikante Korrelation zwischen den Manning-Kriterien und der endgültigen Diagnose. Der Korrelationskoeffizient betrug jedoch nur 0.22 und war negativ in der Untergruppe der Männer.

Der Mißerfolg von Manning hat weitere Autoren angeregt, die Diagnostik mit zusätzlichen Kriterien zu verfeinern. Beispiele dafür sind die Arbeiten von Kruis et al. (1984) oder Drossman et al. (1990). Bis heute sind diese Versuche jedoch nicht allgemein anerkannt. Neben evaluativen Studien, wie z.B. der von Frigerio et al. (1992), der für die Kriterien von Kruis nur eine Sensitivität vom 0.47 für Männer und 0.60 für Frauen fand, spielten

zunehmend auch prinzipielle Überlegungen eine Rolle. Read (1990) kritisierte, daß das Suchen nach einer Spezifität in den Symptomen zum Scheitern verurteilt sei, weil die meisten Patienten sich nur graduell unterschieden und forderte stattdessen einen "physiologischen" Ansatz, zum einen, weil die Symptome eben ganz verschiedene Ursachen haben könnten, zum anderen, weil dieser im Gegensatz zu den Kriterienlisten auch einen direkten Zugang zu einer möglichen Therapie liefere.

Auch die Suche nach eindeutigen physiologischen Korrelate des Irritablen Kolons hat bereits eine lange Geschichte. In den letzten Jahrzehnten wurden zahlreiche, sich meist widersprechende Ergebnisse gefunden. Zwei Ansätze sind dabei besonders verfolgt worden:

Zum einen versuchten eine Reihe von Autoren, die Modifikation des Stuhlgangverhaltens und der gastrointestinalen Begleitsymptome wie Blähungen, Schleim im Stuhl, etc. in Verbindung mit Indikatoren der Motilität zu bringen, die mit Hilfe von Elektroden oder Druckmeßsystemen gewonnen wurden. Die Befunde hierzu sind uneinheitlich. Ein wichtiger Grund dafür ist die Variabilität der Motilität, auch bei gesunden Kontrollpersonen. Enck et al. (1989) fanden bei Aufzeichnungen der myoelektrischen und kontraktiven Aktivität Periodizitäten von bis zu 213 min. Barbara et al. (1991) fanden eine erhöhte postprandiale Aktivität bei Patienten, jedoch frühestens 40 min nach der Mahlzeit. Zu jedem Befund lassen sich allerdings auch reichlich negative Ergebnisse bei Replikationsversuchen finden.

Ein anderer Ansatz ist die Erklärung des Schmerzes durch Überbelastung der Darmwand bei Dehnung durch Gas oder Passage von Faezes. Ritchie zeigte bereits 1973, daß Patienten mit Reizdarmbeschwerden wesentlich kleinere Dehnungen durch im Sigmoid liegende Ballons ertrugen als Gesunde. Dieses Ergebnis wurde inzwischen in einer Vielzahl von Arbeiten repliziert, z.B. von ihm selbst (1977, 1985), von Kullmann et al. (1981), Kröger (1986), Whitehead et al. (1990), Tomas-Ridocci et al. (1991) und Barbara et al. (1991).

Die Ursache dieser reduzierten Dehnungstoleranz war bis vor kurzem unbekannt. Frühe Ansätze von Ritchie (1973), veränderte Eigenschaften der Darmwand selbst zur Erklärung heranzuziehen, scheiterten vor allem an Schwächen der Methodik. Ritchie kritisierte zu Recht, daß Druckmessungen nur indirekte Indikatoren der Darmwandkräfte seien, und versuchte, diese aus Ballondruckwerten und Ballondurchmesser direkt zu berechnen. Die Durchmesser des Ballons wurden dabei mit Hilfe von Röntgenkontrastmethoden direkt gemessen. Sein Versuch, die *aktive* Komponente des Drucks zu berechnen, indem er vom in vivo gemessenen Druck den in-vitro-Druck des Ballons in einer harten Röhre gleichen Durchmessers abzog, verleitete ihn zum Schluß, daß keine Unterschiede in den Darmwandkräften existierten. Es konnte gezeigt werden (Erasmus et al., 1991), daß seine Korrektur die tatsächlichen Druckverhältnisse *invertiert* und deswegen für die Kräfte konstante Werte herauskommen müssen. Dies war einer der Gründe, warum Ritchie keine Erklärung dafür finden konnte, daß Patienten mit Reizdarmbeschwerden wesentlich kleinere Dehnungsvolumina tolerieren als Gesunde.

Der andere Grund lag in der Heterogenität der Patienten mit Irritabilem Kolon. Die Scatters in der Arbeit von Ritchie (1973) zeigen deutlich eine bimodale Verteilung des erreichten Ballondurchmessers (der bei gleichem Volumen eine Aussage über die Druckwerte zuläßt). Einer der Modi liegt ziemlich genau beim Modus der Gesunden, was die Annahme erlaubt, eine Untergruppe der Patienten habe die gleichen Druckreaktionen gezeigt wie die Kontrollpersonen.

Danach wurden kaum noch Versuche unternommen, eine physiologische Erklärung für die "erhöhte Sensibilität" zu finden, und stattdessen nach psychologischen Erklärungen gesucht.

Tatsächlich sind die Ergebnisse von Fragebogentests bei Patienten mit Reizdarmbeschwerden signifikant von denen Gesunder verschieden. Allerdings gilt dies ebenfalls für die Ergebnisse von Patienten mit bekannter Ursache der Beschwerden wie dem Morbus Crohn (Cook et al. 1987) oder Laktosemalabsorption (Enck et al., 1989). Außerdem müßte die Hypersensibilität der Reizdarmpatienten hoch organspezifisch angenommen werden und keine Tendenzen zur Generalisierung zeigen. Bisherige Versuche, die Sensibilität auf andere als intraluminale Dehnungsreize zu untersuchen, ergaben jedenfalls entweder kein signifikantes Ergebnis (Enck, 1989) oder sogar eine Erhöhung der Schmerzschwellen (Cook et al., 1987).

Erst in der Folge der Arbeit von Kröger (1986) wurden erneut physiologische Mechanismen gesucht. Hölzl et al. (1993) untersuchten 46 Patienten und 10 Gesunde mit einer verbesserten Technik, die insbesondere die Applikation genau definierter Dehnungsreize erlaubte (Erasmus et al., 1993). Eine Analyse der in Frage kommenden Modelle für das Ballonverhalten in situ ergab, daß bei dieser Sonde Ballondruck und Kräfte in der Darmwand hoch korrelieren ($r=0.999$, Erasmus, 1991), was die Untersuchung wesentlich vereinfacht. Das Ergebnis der Studie von Hölzl et al. (1993) replizierte einerseits die Ergebnisse von Ritchie bezüglich der Dehnungs-(volumen)toleranz, andererseits ergaben sich signifikante Unterschiede in der mechanischen Compliance, d.h. in der Elastizität der Darmwand. Die *Drucktoleranz* war bei den Patienten hingegen erhöht, ähnlich wie bei den kutanen Elektroreizen von Cook et al. (1987), was vermuten läßt, daß die Patienten wegen ihrer Symptomatik sich an höhere Reizniveaus gewöhnt hatten. Veränderungen in anderen mechanischen Parametern wie den Amplituden von ausgelöster und freier phasischer Darmaktivität konnten in der statistischen Analyse (ANOVA) vollständig auf die Compliance zurückgeführt werden.

Die Studie war jedoch ursprünglich ohne gezielte Hypothese begonnen worden und hatte explorativen Charakter. Die Autoren sind der Meinung, daß die statistische Auswertung von Parametern, die in einer Studie explorativ für auffällig befunden wurden, mit Vorsicht betrachtet werden muß. Es erscheint ihnen daher dringend notwendig:

- die Ergebnisse bezüglich der Unterschiede von Darmwandelastizität und Abbruchvolumen zu replizieren
- zu zeigen, daß die Druckwerte beim ersten schmerzhaften Reiz von denen Gesunder nicht signifikant verschieden sind.
- weitere psychophysikalische Befunde zu erheben, die das Bild der Abhängigkeit der Wahrnehmung von der Darmwandelastizität ergänzen.

2. Methoden

2.1. Patienten und Probanden

Aus einer größeren Gruppe von Patienten, die wegen unerklärbarer Bauchschmerzen Kliniken in München bzw. Mannheim aufgesucht hatten, wurden die hier dargestellten Fälle ausgewählt. Es wurden nur solche Patienten aufgenommen, die die Manning-Kriterien (Manning et al., 1978) erfüllten, mit Ausnahme des dritten Kriteriums (Erleichterung der Schmerzen nach Stuhlgang). Da das Ziel der Studie war, speziell die in einer früheren Arbeit (Hölzl et al., 1993) gefundenen Unterschiede zwischen Patienten mit überwiegendem Durchfall oder wechselnden Beschwerden zu gesunden Probanden zu replizieren, wurden auch Patienten mit ausschließlicher Obstipation ausgeschlossen. Die minimal geforderte Stuhlgangshäufigkeit in den Durchfallepochen betrug 2/Tag, bei dünnflüssigem Konsistenz. Die Schmerzen sollten häufiger als 1/Woche auftreten und eine Stärke von mindestens 3 auf einer 5-stufigen Skala

haben. Schließlich sollte die Symptomatik schon mindestens ein Jahr andauern.

Organische Ursachen wurden durch eine umfangreiche Testbatterie ausgeschlossen. In allen Fällen waren die Patienten gründlich gastroenterologisch untersucht worden (Analyse von Blut und Stuhl, Rektoskopie, Röntgenkontrasteinlauf, Laktosetest auf Malabsorption, in Zweifelsfällen auch Kolonoskopie). Patienten mit Ulcera, Divertikulose oder Neoplasien sowie mit neurologischen oder metabolischen Krankheiten wurden ebenfalls ausgeschlossen. Patienten mit psychiatrischen Diagnosen (neurotische oder endogene Depression, Angststörungen, regelmäßigem Gebrauch von Psychopharmaka oder mit einem Score von größer als 20 auf der Beckschen Depressionsskala (BDI) wurden ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen.

Die Kontrollpersonen wurden aus einem größeren Kollektiv von Probanden ausgewählt, die im Rahmen einer psychophysikalischen Studie untersucht worden waren. Alle Probanden waren durch Aushänge gesucht worden. Sie erhielten einen Fragebogen über Bauchbeschwerden und den BDI. Kandidaten mit somatischen Beschwerden, einem BDI-Score über 20, Verdauungsbeschwerden, psychologischen Problemen oder Mißbrauch von Alkohol oder Medikamenten wurden ausgeschlossen. Eine Auswahl der bereits erhobenen Daten für diese Studie erfolgte nach Alter und Geschlecht. Da die Probanden durchschnittlich deutlich jünger waren als die Patienten, wurden die ältesten Probanden aus dem Pool ausgewählt, um den Einfluß des Kofaktors "Alter" zu minimieren. Das genaue Gruppendesign ist aus Tabelle 1 zu ersehen.

Tab. 1: Anzahl, Geschlecht und Alter (Mittel \pm Stand.abweich.) von Probanden und Patienten

	Probanden	Patienten
Anzahl	18	9
Männer / Frauen	8 / 10	4 / 5
Alter [Jahre]	40,8 \pm 13,0	50,8 \pm 10,4

2.2. Apparatur

Es wurde eine kleinfingerstarke, flexible Sonde aus Silkolatex verwendet (\varnothing 14 mm), auf der ein sehr dünnwandiger, hochelastischer Schlauch aus dem gleichen Material befestigt war. Die Fixierung erfolgte an beiden Enden eines 40 mm langen Abschnitts. Durch einen Schlauch im Inneren der Sonde konnte der auf diese Weise gebildete Dehnungsballon mit Luft gefüllt werden. Das elastische Verhalten des Ballonschlauchs erlaubte die Applikation wohldefinierter Dehnungsreize (Erasmus et al., 1993).

Die Füllung des Ballons geschah mit Hilfe einer motorgetriebenen linearen Kolbenpumpe. Damit konnten Dehnungsvolumina von 0 bis 500 ml in Stufen von 0.1 ml mit Füllraten von 0 bis 50 ml in Stufen von 0.1 ml appliziert werden. Der Aufbau von Grundfüllungen (statische Vordehnungen des Kolons) erfolgte mit 0.3 ml/s, die Applikation von statischen Dehnungsreizen mit 20ml/s, von phasischen Reizen mit 50 ml/s (Einzelheiten siehe weiter unten). Die Kontrolle von Pumpe und Ventilen erfolgte durch einen Laborrechner (LSI-11/74), simultan zur Erfassung der physiologischen Daten.

Neben der digitalen Erfassung wurden die wichtigsten physiologischen Reaktionen und psychophysikalischen Daten auf einem Vielkanalschreiber (Gould ES 1000, 4 digitale und 5 analoge Kanäle) aufgezeichnet. Insbesondere wurden hier auch die Antworten des Probanden bzw. Patienten mitregistriert. Bei den im Folgenden dargestellten Ergebnisse wurden nur die

handausgewerteten Papiermitschriebe verwendet. Die Genauigkeit dieser Aufzeichnung betrug horizontal wie vertikal 1 mm, das entspricht 1 s und 1 mbar. Die Genauigkeit der applizierten Volumina war durch die Auflösung des Pumpensystems bedingt und betrug 0.1 ml.

2.3. Prozedur

Die Untersuchung besteht aus zwei Teilen, in denen die Wahrnehmungsschwelle sowie die Toleranz intrakolonischer Dehnungsreize gemessen wurde.

Für die Untersuchung der Wahrnehmungsschwelle verwendeten wir eine modifizierte Staircase-Methode mit 30 Trials (Reizintervallen). Jeder Reiz bestand in einer phasischen Erhöhung des Ballonvolumens um einen gewissen Betrag für die Zeit von 5 Sekunden. Die Intensität des Reizes ist durch Volumen- und Druckdifferenz definiert. Das Grundprinzip der Messung besteht darin, daß nach der Applikation des Reizes den Probanden oder Patienten nach seiner Wahrnehmung zu fragen. Wurde der Reiz wahrgenommen, wird der folgende Reiz kleiner, sonst größer. Nach einigen Reizen spiegelt die Reizintensität die Wahrnehmungsschwelle wider. Im Gegensatz anderen Verfahren ist diese Methode kompatibel mit Veränderungen der Schwellen während ihrer Untersuchung und kommt außerdem mit verhältnismäßig kleinen Reizzahlen aus.

Zwei Komplikationen müssen dabei noch berücksichtigt werden. Zum einen wird die Bestimmung der Schwellen beeinflusst durch die unterschiedliche Neigung der Probanden, einer diffusen und unsicheren Änderung seines Körpergefühls das Etikett "gespürter Reiz" zu geben. Dies spielt eine besondere Rolle bei Patienten, bei denen psychologische Auffälligkeiten auftreten oder vermutet werden, also im besonderen bei psychophysiologischen Störungen. Daher wurde eine Prozedur mit Zwangsentscheidung angewendet. Jedes Trial besteht aus 3 Subtrials A, B und C von je 15 Sekunden sowie einer Pause bis zum nächsten Trial. Der Reiz wurde entweder in A oder B appliziert, und der Proband mußte in C angeben, wann er den Reiz gespürt hatte. Falls er nichts wahrgenommen hatte, sollte er raten. Alle Intervalle waren sowohl optisch (Bildschirm) als auch akustisch (kurzer Ton) gekennzeichnet. Da der Proband, falls er nichts spürt, in der Hälfte der Fälle richtig rät, mußte die Trackingregel entsprechend angepaßt werden. Wir verwendeten dazu eine Prozedur, die 1966 von Wetherill et al. (ebenda) entwickelt und von 1985 von Jamal et al. (ebenda) zur psychophysischen Bestimmung von Temperaturschwellen verwendet wurde: falls bei drei aufeinander folgenden Reizen das Teilintervall korrekt angegeben wurde, wird der nächste Reiz verkleinert. Wenn beim 1. oder der 2. Reiz Reizintervall und Antwort nicht übereinstimmten, wird der nächste Reiz erhöht. Wenn die ersten beiden Antworten richtig und die dritte falsch waren, entscheidet der vierte endgültig über die Intensitätsänderung.

Die zweite Komplikation besteht darin, daß einerseits dem Probanden Reize mit deutlich wahrnehmbarer Intensität appliziert werden sollen, um ihm die Empfindungen bei intraluminale Dehnungsreize zu vermitteln. Andererseits soll aber die Anzahl der Dehnungsreize minimal sein, um die Prozedur nicht unnötig in die Länge zu ziehen. Das Problem wurde gelöst, indem der eigentlichen Messung eine sogenannte Einfangphase vorangestellt wurde, die mit deutlich überschwelligen Reizen begann (19.8 ml), aber wegen einer anderen Trackingregel schnell in den Bereich typischer Schwellen gelangte.

Die Wahrnehmungsschwellen wurden auf zwei verschiedenen Vordehnungsstufen untersucht, die durch langsame (Rate: 0,2 ml/s) Vorfüllung des Ballons mit 10 ml bzw. 60 ml erzeugt wurden. Bei Beginn der zweiten Serie wurde aus Zeitgründen auf ein erneutes Einfangen verzichtet. Statt dessen wurde mit dem gleichen Reiz begonnen wie in der ersten Serie.

Der zweite Teil der Untersuchung bestand in einem Verfahren zur Schätzung der Schmerzschwelle für statische Dehnungsreize. Da im Fall intraluminaler Dehnungsreize ein präzises psychophysikalisches Instrument, bei dem etwa die Hälfte der Reize mehr oder weniger stark schmerzhaft ist, aus ethischen und klinischen Gründen nicht angewendet werden kann, wird stattdessen die Luftmenge im Ballon alle zwei Minuten um 20 ml erhöht, bis der Proband auf Befragen angibt, die letzte Dehnung sei "deutlich unangenehm" (Stufe 3 auf einer 4-stufigen Skala) oder "leicht schmerzhaft" (Stufe 2 auf einer 4-stufigen Skala) gewesen. Das höchste erreichte Volumen und der dabei gemessene Druck werden als Dehnungstoleranz bezeichnet.

2.4. Auswertung

2.4.1 Definition der physiologischen Parameter

Abbildung 1 zeigt den typischen Verlauf eines statischen Reizes in der Messung von Toleranzgrenze und Darmcompliance. Das Ballonvolumen wurde zum Zeitpunkt $t=0$ um 20 ml erhöht, mit einer Rate von 20 ml/s, und blieb danach für 120 s konstant. Da der Ballondruck im Zuführungsschlauch zwischen Pumpe und Ballon gemessen wurde, steigt er bei Beginn des Reizes kurzfristig stark an (Pumpartefakt b) und sinkt danach auf ein Minimum ab (c). Danach setzt die Eigenaktivität der Darmwand ein. Eine kontraktile Reflex äußert sich in einer physischen Druckantwort (Primärkontraktion d), die langsam wieder abklingt, in der Regel innerhalb der Zeit bis zur nächsten Volumenerhöhung. In manchen Fällen wurden auch eine nicht zu vernachlässigende Aktivität ohne festen Bezug zum Ballonreiz (Sekundärkontraktionen) beobachtet, entweder schon vor dem ersten Reiz (Grundaktivität) oder erst nach Dehnung (ausgelöste freie Aktivität). Gelegentlich kann es schwierig sein, diese Eigenaktivität von ausklingenden Nachoszillationen der Primärkontraktion zu trennen (f,g).

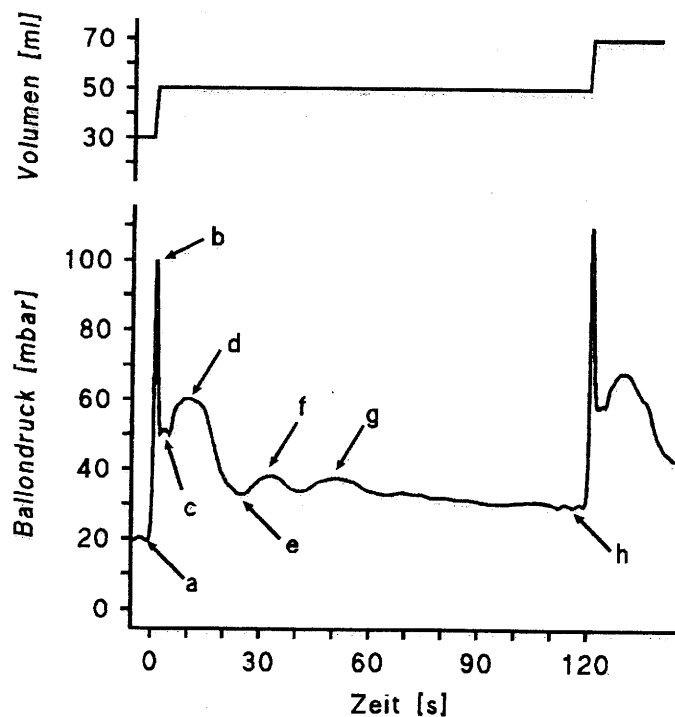


Abb. 1: Parameter des Druckverlaufs beim Dehnungstoleranztest

In der vorliegenden Studie wurde lediglich der Druck vor dem ersten Reiz (Sockeldruck bei 10 ml Basisfüllung sowie der Druck am Ende des 2-min-Intervalls verwendet. Es wurden folgende Parameter bestimmt:

- Abbruchvolumen: maximal in der Untersuchung erreichtes Ballonvolumen
- Abbruchdruck: dabei aufgetretener Druck 2 min nach der letzten Füllung (h), vermindert um den Eigendruck des Ballons, der jeweils vor der Untersuchung bestimmt wurde.
- Compliance-Index: mittlere Steigung der Änderung des korrigierten Drucks als Funktion der Volumenänderung zwischen 10 ml und 70 ml (dp/dV). Er ist ein Maß für die Nachgiebigkeit der Darmwand und nimmt bei geringer Compliance *hohe* Werte an.

Die Auswertung des Druckverlaufs bei der Messung der Wahrnehmungsschwellen ist schwieriger als beim Dehnungstoleranztest, die hier die einzelnen Phasen schneller auf einander folgen und sich infolgedessen überlagern. Abb. 2 zeigt die Grundsituation. Zum Zeitpunkt $t=0$ steigt das Volumen vom Sockelwert um das Reizvolumen an, um 5s später wieder zum früheren Wert zurückzukehren. Füllung und Leerung des Ballons sind von starken kurzfristigen Druckänderungen begleitet (Pumpartefakt b und Saugartefakt e). Der Druck auf dem Reiz ist im allgemeinen nicht konstant, sondern man beobachtet eine beginnende Primärkontraktion (d), die jedoch durch das Absaugen vorzeitig beendet bzw. modifiziert wird (f). Wie schon früher gezeigt (Hölzl et al., 1993), können die Unterschiede beim Vergleich der Höhe der Primärkontraktion zwischen Patienten mit Reizdarmbeschwerden und Gesunden durch die unterschiedliche Darmwandelastizität erklärt werden, so daß der Einfluß der Primärkontraktion auf den Vergleich der Reizdrucke nicht zu systematischen Verzerrungen führen sollte.

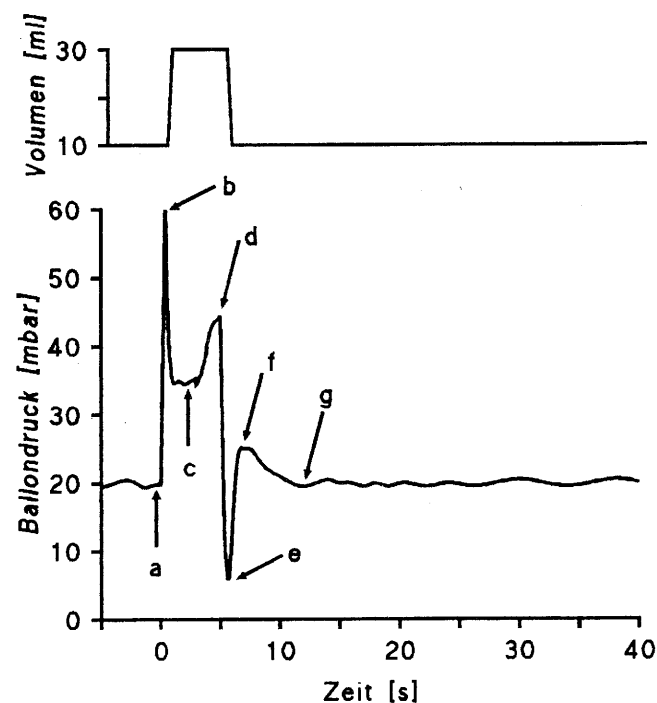


Abb. 2: Parameter des Druckverlaufs bei Schwellenmessung

Es wurden folgende Parameter bestimmt:

Schwellenvolumen: Median der letzten 15 Reize einer Serie von 30 Trials

Schwellendruck: Median der Druckänderungen ($\frac{1}{2}(p_d + p_c) - p_a$) dieser Reize

Grunddruck: mittlerer Druck vor den Reizen (p_a)

Dynam. Compliance: Steigung der Abhängigkeit des Reizdrucks vom Reizvolumen (Berechnung mit linearer Regression)

2.4.2 Statistik

Zur Deskription der Daten wurden jeweils arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung sowie der Fehler des Mittelwerts (SEM) berechnet. Die Gruppenunterschiede wurden non-parametrisch nach Mann-Whitney (U-Test) getestet. Da sich trotz aller Bemühungen Altersunterschiede zwischen den Patienten und Kontrollen nicht vermeiden ließen und frühere Untersuchungen auch Geschlechterdifferenzen nahelegten, wurde zusätzlich eine ANOVA gerechnet, in der Alter als Kovariate und Geschlecht als zusätzlicher Gruppenfaktor berücksichtigt wurden. Alle Auswertungen wurden mit SPSS-PC, Version 3.0 durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Compliance-Test

Abbildung 3 zeigt die kumulierte Häufigkeit des zum Abbruch des Dehnungstoleranztests führenden Ratings "deutlich unangenehm" oder "leicht schmerzhaft" in Abhängigkeit vom Ballonvolumen (oben) sowie Ballondruck (unten). In der Toleranz des Ballonvolumens unterschieden sich die Patienten mit Reizdarmbeschwerden deutlich von den gesunden Kontrollen. Etwa 50% der Patienten hatten bereits bei 70 ml abgebrochen, während 50% der Gesunden 150 ml tolerierten. Als Funktion des Ballondrucks, der proportional zu den Kräften in der Darmwand ist, finden sich hingegen keine ausgeprägten Unterschiede. Die Patienten ertrugen sogar tendenziell eher höhere Druckwerte, bevor sie den Reiz als schmerzhaft empfanden.

In Tabelle 2 sind die deskriptiven Daten von gesunden Kontrollen und Patienten mit Reizdarmbeschwerden zusammengefaßt. Die Abbruchvolumina sind bei den Patienten mit Reizdarmbeschwerden deutlich kleiner als bei den gesunden Kontrollen. Auch die Compliance ist signifikant reduziert (Parameter sind erhöht). Die Werte des Abbruchdrucks sind hingegen nicht signifikant unterschiedlich (bei Patienten tendenziell eher höher als bei Gesunden).

Tabelle 3 enthält die Ergebnisse der ANOVA des Dehnungstoleranztests. Der Einfluß der Variablen Alter und Geschlecht ist zu vernachlässigen. Die Ergebnisse bleiben auch nach Abzug der entsprechenden Varianzanteile bestehen, mit Signifikanzen, die denen der nonparametrischen Analyse gut entsprechen.

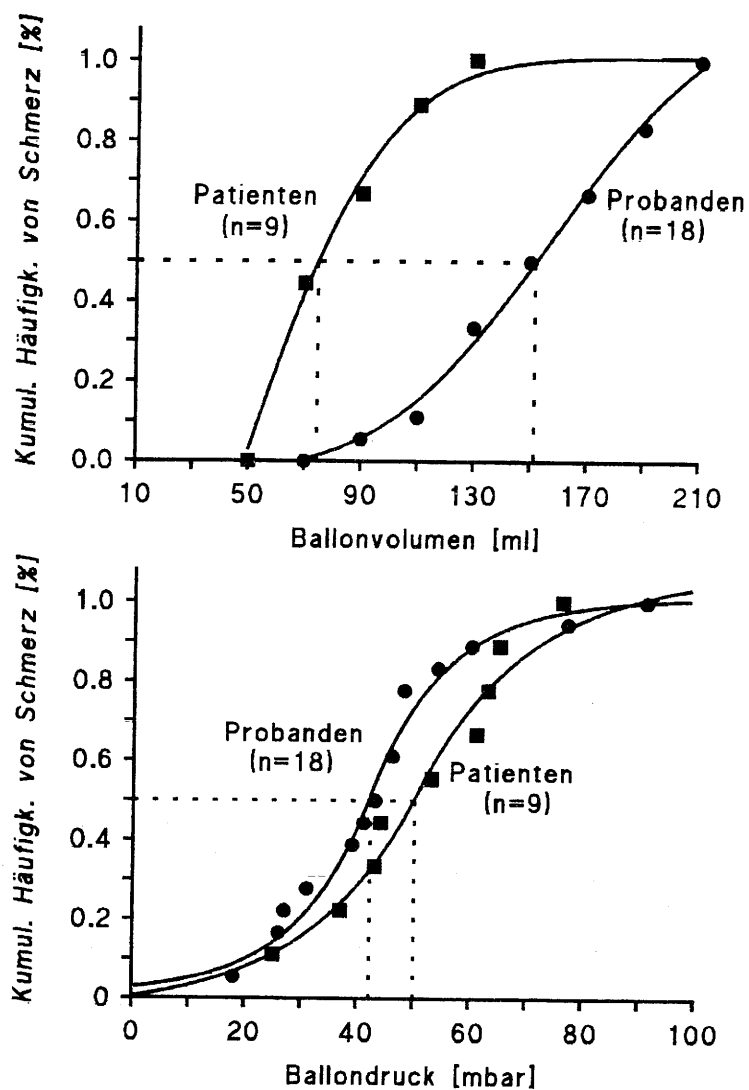


Abb. 3: Kumulierte Abbruchrate als Funktion von Volumen (oben) und Druck (unten). Die Patienten brechen bei kleineren Volumina, aber vergleichbaren Druckwerten ab.

Tabelle 2: Ergebnisse des Dehnungstoleranztests bei gesunden Kontrollen und Reizdarmpatienten.

	Kontrollen			Patienten			Signifikanz (U-Test)
	Mittel	σ	SEM	Mittel	σ	SEM	
Abbr.vol.	160,00	35,81	8,44	90,00	22,36	7,45	0,0002
Abbr.druck	44,83	18,11	4,27	46,11	13,98	4,66	n.s.
Compl.	0,25	0,18	0,04	0,44	0,26	0,09	0,05

Tabelle 3: Ergebnisse der ANOVA des Dehnungstoleranztests (Gruppe \times Geschlecht, Kovariate Alter)

	Gruppe	Geschlecht	Interaktion	Alter	erklärte Var.
Abbr.volumen	0,000	n.s.	n.s.	n.s.	0,001
Abbruchdruck	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Compl.index	0,047	n.s.	n.s.	n.s.	0,075

3.2. Wahrnehmungsschwellen

Die Ergebnisse der Schwellenuntersuchung sind in den Tabellen 4 und 5 zusammengefaßt.

Die Volumenschwellen waren bei den Patienten niedriger als bei den gesunden Kontrollpersonen. Der U-Test brachte in diesem Fall allerdings kein signifikantes Ergebnis, weil der Effekt der unterschiedlichen Altersverteilung (ANOVA, $p < 0,01$) die Gruppenunterschiede verwischte. Nach Abtrennen der Einflüsse von Alter und Geschlecht in der ANOVA zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied, sowohl bei kleiner Vordehnung ($p < 0,01$) als auch bei großer ($p < 0,05$).

Der Schwellendruck der Patienten war bei kleiner Vordehnung im Vergleich zu den Gesunden deutlich erhöht ($p < 0,005$, U-Test und ANOVA). Bei großer Vordehnung verschwand der Unterschied (n.s., U-Test und ANOVA). Ein Effekt des Alters war nicht festzustellen, im Gegensatz zu den Effekten bei den Volumenschwellen.

Die Messung der Compliance für phasische Reize (dynamische Compliance) erklärte wiederum das unterschiedliche Verhalten von Volumen und Druck zwischen Patienten und Gesunden. Auf beiden Vordehnungsstufen waren die Werte der Patienten deutlich gegenüber denen der Gesunden erhöht. Die Unterschiede sind bei kleiner Vordehnung stärker ($p < 0,001$, U-Test und ANOVA), aber auch bei großer noch signifikant ($p < 0,05$, U-Test bzw. $p < 0,02$, ANOVA).

Der Grunddruck war bei den Patienten generell höher als bei den Kontrollen, der Unterschied jedoch bei kleiner Vordehnung nicht signifikant (U-Test und ANOVA), im Gegensatz zu großer ($p < 0,02$, U-Test, bzw. $p < 0,002$, ANOVA). Der Unterschied erklärt sich direkt aus dem Einfluß der *statischen* Compliance, die mit zunehmender Vordehnung bei unterschiedlichen Koeffizienten der Darmwandelastizität unterschiedliche Grunddrücke produziert.

Tabelle 4: Gruppenunterschiede bei der Bestimmung der Wahrnehmungsschwelle

	Sockel- volumen [ml]	Kontrollen			Patienten			Signif. d. Differenz (U-Test)
		Mittel	σ	SEM	Mittel	σ	SEM	
Volumenschwelle [ml]	10	15,03	11,11	2,62	10,31	5,64	1,88	n.s.
Schwellendruck [mbar]		8,33	6,27	1,48	21,56	14,13	4,71	0,002
Grunddruck [mbar]		13,17	3,79	0,89	20,22	20,99	7,00	n.s.
Dynam. Compl. [mbar/ml]		0,76	0,60	0,14	2,47	1,64	0,55	0,001
Volumenschwelle [ml]	60	14,69	11,04	2,60	10,13	4,73	1,58	n.s.
Schwellendruck [mbar]		10,89	8,43	1,99	16,78	13,69	4,56	n.s.
Grunddruck [mbar]		19,28	6,27	1,48	31,22	9,30	3,10	0,002
Dynam. Compl. [mbar/ml]		0,91	0,56	0,13	1,59	0,79	0,26	0,02

Tabelle 5: Ergebnisse der ANOVA der Schwellenmessung (Signifikanz der Effekte)

	Sockel- volumen [ml]	Gruppe	Ge- schlecht	Interakt. Gruppe · Geschl.	Alter	gesamte erklärte Varianz
Volumenschwelle [ml]	10	0,015	n.s.	n.s.	0,008	0,007
Schwellendruck [mbar]		0,002	n.s.	0,024	n.s.	0,002
Grunddruck [mbar]		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Dynam. Compl. [mbar/ml]		0,001	n.s.	n.s.	n.s.	0,004
Volumenschwelle [ml]	60	0,025	n.s.	n.s.	0,015	0,023
Schwellendruck [mbar]		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Grunddruck [mbar]		0,002	n.s.	n.s.	n.s.	0,017
Dynam. Compl. [mbar/ml]		0,010	n.s.	n.s.	n.s.	0,036

4. Diskussion

Das erste Ziel der Studie war die Überprüfung und eventuell Replikation der Ergebnisse von Hölzl et al. (1993), was die Bedeutung der Darmwandelastizität für die Schmerzhaftigkeit viszeraler Dehnungsreize betrifft. Dieses Ziel wurde erreicht. Die ersten Volumina, die als "deutlich unangenehm" oder "leicht schmerzhaft" empfunden wurden, waren bei der ausgewählten Untergruppe von Patienten mit Reizdarmbeschwerden mit nicht ausschließlicher Obstipation signifikant niedriger als bei Gesunden, während die Druckwerte keineswegs erhöht waren. Tendenziell waren sie sogar eher erniedrigt, der Unterschied jedoch nicht signifikant. Die unterschiedlichen Befunde bei Volumen und Druck konnten durch eine veränderte Elastizität der Darmwand erklärt werden.

Die Ergebnisse der Schwellenmessung zeigen in die gleiche Richtung. Nach Elimination der Alterseffekte erhält man auch hier ein homogenes Bild, das mit den Befunden des Dehnungstoleranztests übereinstimmt:

1. Die Volumenschwellen sind gegenüber den Gesunden erniedrigt.
2. Die Schwellendrucke sind bei kleiner Vordehnung gegenüber den Gesunden erhöht, bei großer nicht signifikant verschieden.
3. Die *dynamische* Compliance ist reduziert (der Elastizitätskoeffizient erhöht).
4. Der Grunddruck ist erhöht, besonders auf der höheren Vordehnungsstufe. Der Unterschied zwischen den beiden Vordehnungsstufen läßt sich auf den Einfluß der *statischen* Compliance zurückführen.

Diese Ergebnisse haben weitreichende Bedeutung. Es muß nunmehr davon ausgegangen werden, daß die Schmerzerlebnisse der Patienten nicht auf einer neurotischen Übersteigerung normaler Passagereize beruhen, sondern daß, zumindest bei einem Teil der Patienten, die hauptsächlich oder zumindest häufig unter Anfällen von Diarrhöe leiden, durch eine reduzierte Compliance der Darmwand die Passage von normalerweise unproblematischen Mengen von Faezes hohe Kräfte auf die Darmwand ausgeübt werden, die als schmerzhaft empfunden werden *müssen*.

Diese physiologische Erklärung für die Schmerzauslösung widerspricht sich jedoch in keinsten

Weise mit psychologischen Modellen für die Pathogenese des Irritablen Kolons. Die vorliegende Studie sagt nichts darüber aus, auf welche Weise die Compliance der Darmwand reduziert wird. Denkbar könnte z.B. sein, daß langandauernde belastende Erlebnisse - auf welche Weise auch immer - zu Verspannungen in den quergestreiften Muskelfasern führen, die ihrerseits reflexhaft eine Reduktion der Elastizität in der glatten Muskulatur des Kolons bewirken.

5. Zusammenfassung

In der klinischen Psychophysiologie besteht Uneinigkeit über die relative Bedeutung peripherer gegenüber zentralen und psychologischen Faktoren. Ein Beispiel dafür sind gastrointestinale Schmerzen, wie sie beim "Reizdarmsyndrom" auftreten.

Für dieses Syndrom existieren bis heute keine allgemein akzeptierten positiven diagnostischen Kriterien, so daß es hauptsächlich durch den Ausschluß organischer Ursachen beim kombinierten Auftreten von Schmerz und unregelmäßigem bzw. extremen Stuhlverhalten definiert wird. Wie weit kürzlich berichtete Versuche Erfolg haben werden, dies zu ändern, bleibt abzuwarten.

Alternativ kann das Problem auch angegangen werden, indem man versucht, Merkmale zu finden, die die Patienten oder einen Teil von ihnen von den Gesunden unterscheiden, und sich dann auf die Mechanismen konzentriert, die diese Merkmale erzeugen. Dieser Ansatz wird von den Autoren bevorzugt. Ein Angriffspunkt ist die in verschiedenen Arbeiten gefundene kolonische Hypersensibilität der Patienten. Es konnte bereits gezeigt werden, daß diese Hypersensibilität vor allem bei solchen Patienten zu finden ist, die häufig oder vorwiegend an Diarrhöe leiden, und daß sie mit einer veränderten Elastizität der Darmwand verbunden ist. Die reduzierte Elastizität der Darmwand führt bei gleichem Reizvolumen zu höherem Druck und damit erhöhten Kräften in der Darmwand, die damit objektiv einen höheren Reiz des Kolon bewirken als bei Gesunden. Eliminiert man diesen Effekt, dann verschwindet die kolonische Hypersensibilität. Die Schmerzen der Patienten konnten also durch die Veränderungen der Darmwandelastizität allein erklärt werden.

In der vorliegenden Studie wurde dieser Mechanismus eingehender untersucht. Zum einen werden die früheren Ergebnisse repliziert, was den Autoren erforderlich schien, da die frühere Studie explorativen Charakter hatte und die Testung von Parametern, die erst aufgrund von Ergebnissen der Studie definiert wurden, streng genommen keine statistische Beweiskraft besitzt. Zum anderen wurde der Einfluß der Darmwandelastizität auf weitere sensorische Parameter untersucht, um ein geschlosseneres Bild der Symptomatik zu erhalten.

6. Literatur

- Barbara L, Baldi, F, Longanesi A: Pathogenesis of Irritable Bowel Syndrome. Ital. J. Gastroenterol. 23 Suppl. 1, 1991, 36-38
- Bommelaer G, Rouch M, Dapigny M: Epidemiologie des troubles fonctionnels dans une population apparemment saine. Gastro. Clin. Biol. 10, 1986, 7-12
- Cann PA, Read NW: A disease of the whole gut? In: Read NW: Irritable Bowel Syndrome. London, Grune & Stratton, 1985
- Connel AM: The motility of the pelvic colon. Part ii: paradoxical motility in diarrhea and

- constipation. Gut 3, 1962, 342-348
- Cook IJ, Eeden, vA, Collins SM: Patients with Irritable Bowel Syndrome have greater pain tolerance than normal subjects. Gastroenterol. 93, 1987, 727-733
- Drossman DA, Thompson WG, Talley NJ, Funch-Jensen P, Janssens J, Whitehead WE: Identification of sub-groups of functional gastrointestinal disorders. Gastroenterology Int'l., 3, 1990, 159-172
- Enck P, Holtkötter B, Whitehead WE, Schuster MM, Wienbeck M: Klinische Symptomatik, Psychopathologie und Darmmotilität bei Patienten mit "irritablem Darm". Z. Gastroenterol. 27, 1989, 357-361
- Enck P, Whitehead WE, Shabsin H, Nikoomanesh P, Schuster MM: Stability of myoelectric slow waves and contractions recorded from the distal colon. Psychophysiology 26, 1989, 62-69
- Erasmus L-P: Methoden gastrointestinaler Psychophysik - Methodik und Apparatur zur intrakolonischen und intrarektalen Interozeptionsmessung. Frankfurt a.M.: Peter Lang, 1991
- Erasmus L-P., Püll, O., Kratzmair, M., Hölzl, R.: Method and apparatus for pressure-controlled distension of the lower gastrointestinal tract and simultaneous recording of electric and contractile responses. Eingereicht zur Publikation in: J. Biomed. Eng. (1992)
- Frank L, Linhart P: Was leistet die Sonographie bei chronischen Bauchschmerzen ? Die medizinische Welt 34, 1983, 1244-1247
- Frigerio G, Beretta A, Orsenigo G, Tadeo G, Imperiali G, Minoli G: Irritable Bowel Syndrome - still far from a positive diagnosis. Dig.Dis.Sci., 37, 1992, 164-167
- Harvey RF, Sakih SY, Read AE: Organic and functional disorders in 2000 gastroenterology outpatients. Lancet 1983, 632-634
- Hölzl R., Erasmus LP, Kröger Ch: Visceral hyperalgesia in Irritable Bowel syndrome: altered bowel compliance explains lowered pain thresholds in diarrheic, not in constipated patients. Eingereicht zur Publikation in J. Gastroint. Motility
- Jamal GA, Weir, AI, Hansen, S, Ballantyne, JP: An improved automated method for the measurement of thermal thresholds 2) patients with peripheral neuropathy. J. Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 48 (1985), 354-360
- Jones R, Lyedear S: Irritable Bowel Syndrome in the general population. Brit. Med. J. 304, 1992, 87-90
- Kaji I, Namiki M: Irritable Bowel Syndrome. Jap. J. Gastroenterol. 30, 1985, 1671-1672
- Kellow JE, Eckersley GM, Jones MP: Enhanced perception of physiological intestinal motility in the Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology 101, 1991, 1621-1627
- Kröger Ch: Funktionelle Darmstörungen - Beschwerdebild und psychophysiologische Charakteristika des Irritablen Kolons. Frankfurt a.M.: Peter Lang, 1986
- Kruis W, Thieme CH, Weinzierl M: A diagnostic score for the Irritable Bowel Syndrome. Its value in the exclusion of organic disease. Gastroenterology 87, 1984, 1-7
- Kullman G, Fielding JF: Rectal distensibility in the Irritable Bowel Syndrome. Irish Medical Journal 74, 1981, 140-142

- Kumar D, Wingate DL: The Irritable Bowel Syndrome: a paroxysmal motor disorder. *The Lancet*, 1985, 973-977
- Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF: Towards positive diagnosis of the Irritable Bowel. *Br. Med. J.* 1978, 653-654
- Moreno-Osset E, Cavo B, Tomas-Ridocci M, Montero I, Minguez M, Mora F, Benages A: The Irritable Bowel Syndrome: diagnostic strategies. *Ital. J. Gastroenterol.* 23 Suppl. 1, 1991, 41-47
- Read NW: Functional gastrointestinal disorders: Building castles in the air. *Gastroenterology International* 3, 1990, 182-183
- Ritchie J: Pain from distension of the pelvic colon by inflating a balloon in the irritable colon syndrome. *Gut* 14, 1973, 125-132
- Ritchie J: Part 2: Manometric and cineradiographic studies. In Almy TP, Fielding JF (Eds) *The GI tract in stress and psychological disorder. Clinical Gastroenterology* 6, 1977, 622-631
- Ritchie J: Mechanisms of pain in the irritable bowel syndrome. In Read NW (Ed): *Irritable bowel syndrome*. London: Grune and Stratton, 1985
- Sandler RS: Epidemiology of Irritable Bowel Syndrome in the United States. *Gastroenterology* 99, 1990, 409-415
- Smith RC, Greenbaum DS, Vancouver RC, Henry RC, Reinhart MA, Greenbaum RB, Dean HA, Mayle JE: Gender differences in Manning criteria in the Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 100, 1991, 591-595
- Snape WJ, Carlson GM, Matarazzo SA, Cohen S: Evidence that abnormal myoelectrical activity produces motor dysfunction in the Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 72, 1977, 383-387
- Talley NJ, Phillips SF, Melton LJ, Mulvihill C, Wiltgen C, Zinsmeister AR: Diagnostic value of the Manning criteria in Irritable Bowel Syndrome. *Gut* 31, 1990, 77-81
- Tomas-Ridocci M, Moreno-Osset E, Minguez M, Ballester J, Mora F, Benages A: Colonic sensitive-motor alterations in the Irritable Bowel Syndrome. *Ital. J. Gastroenterol.* 23 Suppl. 1, 1991, 48-52
- Wen BZ, Pan QY: Functional bowel disease in apparently healthy Chinese people. *Chin. J. Epid.* 9, 1988, 345-349
- Wetherill GB, Chen H, Vasudeva RB: Sequential estimation of quantal response curves: a new method of estimation. *Biometrika* 53, 1966, 439-454
- Whitehead WE, Holtkötter B, Enck P, Hölzl R, Holmes K, Anthony J, Shabsin HS, Schuster MM: Tolerance for rectosigmoid distension in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 98, 1990, 1187-1192
- Whitehead WE, Engel BT, Schuster MM: Irritable Bowel Syndrome: physiological and psychological differences between diarrhea-predominant and constipation-predominant patients. *Dig. Dis. Sci.* 25, 1980, 404-413
- Whorwell PJ, McCallum M, Creed FH, Roberts CT: Noncolonic features of Irritable Bowel Syndrome. *Gut* 27, 1986, 37-41